

Untersuchungen über das Verhalten
des Trombininhibitors
während der alimentären Lipämie

von

BRUNHILDE SCHMIDT

1956 №8

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof.Dr.med.N.Henning

Untersuchungen über das Verhalten des Thrombininhibitors
während der alimentären Lipämie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt
von
Brunhilde Schmidt
aus Erlangen
1 9 5 6

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.



Dekan: Professor Dr.C.Korth
Referent: Professor Dr.N.Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 3.3.1956.

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
 - 1. Heparin und "Klärung"
 - 2. Lipämie und Blutgerinnung
 - II. Methodik
 - III. Ergebnisse
 - IV. Diskussion und Zusammenfassung
 - V. Anhang
 - Tabellen und graphische Darstellungen
-

Literaturverzeichnis

1. zit. bei J. Schmid :Die Blutgerinnung in Theorie und Praxis. Verlag Wilh. Maudrich, Wien 1951.
2. zit. bei Biggs and Macfarlane :Human Blood Coagulation and its Disorders. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1953.
3. Witte, S. und Dirnberger, P. :Dtsch. Arch. klin. Med. 202, 184 (1955).
4. Niesert, H. W. :Klin. Wschr. 32, 1098 (1954).
5. Hahn, P. F. :Science 98, 19 (1943).
6. Gofman, W. J., Jones, H. B., Lindgren, F. T., Elliot, H. A. and Strisower, B. :Circulation 2, 161 (1950).
7. Boyle, E. :Proc. Soc. exp. Biol. Med. 81, Nr. 2, 1952.
Bragdon, J. H. and Brown, R. K.
8. Graham, D. M., :Circulation, 4, Nr. 4 (1951).
Lyon, Th. P.,
Gofman, J. W.,
Hardin, Ph. D.,
Jones, B.,
Yankley, A.,
Simonton, J. and
White, S.
9. Anderson, N. G. and :Proc. Soc. exp. Biol. Med. 74, Nr. 4
Fawcett, B. (1950).
10. Anfinsen, C. B., Science 115, 583 (1952).
Boyle, E. and
Brown, R. K.

- 10a. Brown, R.K., :J. Biol. Chem. 204, 423 (1953).
Boyle, E. and
Anfinson, C.B.
11. Nikkilä, Esko, A. and :Acta Chem. Scand. 8, 363 (1954).
Haahti, Eero
12. Nichols, A.V., :Circulation 6, 457 (1952).
Freeman, N.K.,
Shore, B. and
Rubin, L.
- 12a. Shore, B., :Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 83, 216
Nichols, A.V. and (1953).
Freeman, N.K.
13. Korn, Edward, D. :J. Biol. Chem. 215, 1-26 (1955).
14. zit. bei Winterstein :Tagung über hämorrhagische
Diathesen,
Springer-Verlag, Wien 1955.
15. Waldron, J.M., :Gastroenterology, 17, 360 (1951).
Beidelmann, B. and
Duncan, G.G.
16. Fullerton, H.W. :Brit. Med. J. ii, 250 (1953).
Davie, W.J.A. and
Anastasopoulos, G.
17. Manning, Ph.R. and :Amer. J. Med. Sci. 228, Nr. 6 (1954).
Walford, R.L.
18. Tulloch, A. :Amer. J. Med. 14, 674 (1953).
Overman, R.S. and
Wright, I.S.
19. O'Brien, J.R. :Lancet 6892, 690 (1955).
20. Poole, J.C.F. :Brit. J. Haemat. 1, 229 (1955).
21. Monhouse, F.C., :Circulation Res. 3, 397 (1955).
France, E.S. and
Seegers, W.H.
22. Witte, S. und :Klin. Wschr. 31, 598 (1953).
DIRNBERGER, P.

22a. Witte, S. und
Dirnberger, P.

:Schweiz.Med.Wschr.84,800 (1954)

23. Wilander

:Acta med.Scand.94 (1938)

zit.bei J.Schmid.

I. Einleitung

1. Heparin und "Klärung"

Tierexperimentelle Untersuchungen von SCHMIDT und MÜHLHEIM (1880)¹⁾, die Schockwirkungen an Hunden studierten, führten zur ersten Begegnung mit einem Stoff, der eine völlige Aufhebung der Blutgerinnung bewirkte. Dieser Stoff wurde zunächst als Antithrombin bezeichnet, später als Heparin erkannt. (Mc LEAN (1916), HOWEL (1918), QUICK (1918)²⁾; siehe auch WITTE³⁾ und NIESERT⁴⁾, die in Schocksituationen Erhöhungen des Thrombininhibitors (Heparin + Cofaktor) im menschlichen Organismus feststellten.)

Neben seiner gerinnungsphysiologischen Bedeutung machte HAHN⁵⁾ an der University of Rochester School of Medicine im Jahre 1943 die Zufallsbeobachtung, daß Heparin in vivo eine alimentäre Lipämie zu "klären" vermag. Von dieser Entdeckung ausgehend, bemühten sich in der Folgezeit zahlreiche, vorwiegend Arterioskleroseforscher um die Aufklärung der Wirkungsweise des Heparins im Fettmetabolismus. GOFMAN⁶⁾ kam auf Grund seines Studiums der Blutlipide zu dem Schluß, daß bei der Atherosklerose außer den alters- und anlagebedingten Gefäßwandalterationen eine Störung im Lipidstoffwechsel vorliege, wobei reichliche Fettzufuhr, Bildung von Chylomikronen und großmolekularen Lipoproteinen im Blut und nicht genügend rascher Abbau dieser Chylomikronen eine wichtige Rolle spielen. Da es sich zeigen ließ, daß die durch Heparin induzierte Klärung lipämischen Plasmas mit einem starken Konzentrationsabfall der großmolekularen Lipoproteine einhergeht, schienen sich mit dem Heparin neue Möglichkeiten zur Therapie und Prophylaxe der Arteriosklerose zu ergeben. BOYLE et al.⁷⁾ fanden außer den von GOFMAN and GRAHAM beschriebenen Änderungen der Lipidflotationskonstanten eine Zunahme der α_1 -Lipoproteine während der Klärungsreaktion. Andere

Forscher glauben, daß bei Individuen, die gewöhnlich hohe Spiegel großmolekularer Lipoproteine zeigen, eine Blockierung in der Nutzbarmachung solcher Moleküle vorliege, die möglicherweise dem Fehlen einer heparinähnlichen Substanz zuzuschreiben ist (GRAHAM et al.⁸⁾). Eine eindeutige Erklärung des Heparineffektes sollte aber lange Zeit hindurch unmöglich bleiben. Wie schon HAHN⁵⁾ stellten auch ANDERSON et al.⁹⁾ fest, daß Heparin in freier Form nicht direkt eine Klärung lipämischen Plasmas in vitro einleitet. Die in vitro-Klärung ist nur durch heparinisiertes Plasma möglich, woraus geschlossen wurde, daß die Injektion von Heparin im tierischen oder menschlichen Organismus auf der in vivo-Produktion eines die Klärung bewirkenden "aktiven Prinzipes" beruhe. Dieses aktive Agens schien an den ultrazentrifugierbaren Globulinbereich gebunden. ANDERSON and FAWCETT⁹⁾ beobachteten bei ihren Untersuchungen über die "Antichylomikronämische Substanz" einen plötzlichen Abfall der Oberflächenspannung während der Klärung lipämischen Plasmas, den sie der Bildung einer neuen, oberflächenaktiven Substanz, einem Heparinphospholipidkomplex, zuschrieben. ANFINSEN et al.¹⁰⁾ und BROWN et al.^{10a)} berichteten, daß der Klärungsfaktor nach Inkubation von Herz- und Lungenextrakten mit Heparin nur bei Zusatz von normalem Plasma ("Coproprotein") erhalten wird. Sie glaubten hierin den Beweis für einen im Klärungssystem erforderlichen "Gewebsfaktor" zu sehen, der eine Plasmapräkursorsubstanz in Gegenwart von Heparin und einem Coprotein in den Klärungsfaktor verwandelt. Schematische Darstellung ihrer Hypothese des Klärungsmechanismus:

- 1.) Plasma precursor protein + heparin + tissue factor $\longrightarrow$ clearingfactor
- 2.) Low density lipoprot. + plasma coprot. $\xrightarrow{\text{clear.factor}}$
 $\longrightarrow$ smaller low density lipoprot. + α_1 -lipoprot.

lipoprotein(s) = lipoprot. abgekürzt
 coprotein = coprot. "
 clearing = clear. "

NIKKILÄ and HAAHTI¹¹⁾ stellten bei ihren Studien über die Lipämieklärungsreaktion fest, daß die Klärung lipämischen Plasmas nach Heparininjektion in vivo der Entstehung einer aktiven Substanz, dem Klärungsfaktor, zukommt. Für die Bildung dieses Klärungsfaktors halten sie ebenfalls einen Gewebsfaktor und einen Plasmafaktor in Ergänzung zum Heparin für notwendig. Da sie in ihren Experimenten fanden, daß Gewebsextrakte aus Rattenduodenum auch ohne Hinzufügung von Heparin hohe Klärungsaktivität besitzen, nahmen sie an, daß diese klärungsaktive Substanz eine Lipase ist, und daß der Klärungsfaktor des Serums zwar nicht eine Lipase, aber ein Lipaseaktivator sein könne. Demzufolge wäre das Heparin nicht als primäre Ursache der Lipämieklärung (Neutralfetthydrolyse) anzusehen. Wie schon NICHOLS et al.¹²⁾ and SHORE^{12a)} erkannten, daß Heparin die Hydrolyse von Glycerinestern bei der Umwandlung in freie Fettsäuren unterstützt, und daß das Serum-Albumin die freigesetzten Fettsäuren bindet, fanden auch sie, daß das Serum-Albumin die größte Wirkung als Acceptorprotein in der Bindung freier Fettsäuren entfaltet, eine geringere dem β -Globulin zukommt. Die neuesten, sich mit dem Klärungsproblem befassenden, Arbeiten von KORN¹³⁾ unterstützen die Ansicht, daß es sich bei dem Klärungsfaktor um ein heparinaktiviertes Enzym, eine Lipoproteinlipase, handelt. Sein aus Rattenherzextrakten gewonnenes lipolytisches Enzym besitzt alle Eigenschaften des nach Heparininjektion im Blut erscheinenden Enzyms (Neutralfetthydrolyse). Heparininjektionen scheinen eine Ausschüttung des Enzyms ins Blut zu bewirken, wo es normalerweise in nicht signifikanten Mengen existiert. Den Grad der Enzymaktivität vergleicht KORN¹³⁾ nicht wie bisher üblich mit der spektrophotometrisch meßbaren Trübungsabnahme lipämischen Plasmas, sondern mit dem Grad der Glycerinproduktion während der Neutralfetthydrolyse. Im Gegensatz zu früheren Beobachtungen, bei denen der Klärungsfaktor aus heparinisiertem

Plasma auch die Trübung synthetischer Triglyzeridemulsionen zu klären vermochte^{10a)}, fand KORN, daß die aus Rattenherzextrakten gewonnene Lipoproteinlipase die Hydrolyse nur von Lipoproteinen katalysiert. So wurde in seinen Versuchen eine Triglyzeridemulsion nur nach Zufügung von etwas Normalserum das spezifische Substrat für diese Lipoproteinlipase, vermutlich, weil das Protein des Serums sich mit dem Triglycerid (Kokosnußöl) zu einem Lipid-Proteinkomplex -ähnlich den Chylomikronen- zusammengeschlossen hatte. Diese Annahme würde zugleich eine Erklärung für das von ANFENSEN et al.¹⁰⁾ hypothetisch geforderte "Coproprotein" im Klärungssystem geben. Die stimulierende Wirkung von Heparin und hemmende von Salz und Protamin auf die Lipoproteinlipase erwies sich als ganz spezifisch und kann dazu dienen, sie von anderen hydrolysierenden Lipasen, etwa der Pankreaslipase, zu unterscheiden.

Wie unterschiedlich die Hypothesen über Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus des Heparins im intermediären Fettstoffwechsel unter physiologischen und pathologischen Bedingungen bisher auch waren, wurde doch allgemein die Möglichkeit erwogen, daß dem Heparin bei der physiologischen Umwandlung der Lipoproteine eine vielleicht maßgebende Rolle zukäme, zumal es nach den Untersuchungen von FREEMAN¹⁴⁾ -er isolierte 100 I E / Liter Plasma- als physiologischer Plasmabestandteil angesehen werden muß. Angeregt durch die zahlreichen Experimente der letzten Jahre, die sich alle mit dem Problem der durch Heparin bewirkten Plasmaklärung befaßten, interessierte nicht zuletzt vom Blickpunkt der Gerinnungsphysiologie die Frage, ob nicht andererseits eine Beeinflussung des körpereigenen Plasmaheparinspiegels durch die alimentäre Lipämie hervorgerufen würde.

2. Lipämie und Blutgerinnung

Der Einfluß der Lipämie auf die Gerinnbarkeit des Blutes ist schon mehrfach untersucht worden. So berichten WALDRON et al.¹⁵⁾, daß die orale Zufuhr von 60 cm³ einer 20%igen Sahne nach der ersten halben Stunde zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit von Vollblut um 33,7%, nach einer Stunde zu einer Verkürzung um 43,7% führt. FULLERTON et al.¹⁶⁾ fanden die Blutgerinnungszeit nach 85 g oraler Fettzufuhr zur Zeit der maximalen Lipämie ebenfalls verkürzt. MANNING et al.¹⁷⁾ konnten in Übereinstimmung mit TULLOCH et al.¹⁸⁾ in ihren Versuchen nicht zeigen, daß die Aufnahme unterschiedlicher Mengen und Arten von Fett -sie gaben 29, 48, 96 g Fett in Form von Sahne und 85 g Fett in Form einer Butter-Eier-Speckmahlzeit- die Gerinnungszeit von Vollblut signifikant verändert. Sie stellten vielmehr fest, daß die sich widersprechenden Untersuchungsergebnisse über den Einfluß der alimentären Lipämie auf die Gerinnungszeit Unterschieden in der Technik der Blutentnahme zuzuschreiben sind. Sie fanden in ihren Versuchsreihen, daß in mehrfach benutzten Spritzen das an der Glasoberfläche noch haftende Thrombin die Verkürzung der Gerinnungszeit bewirkt, während in mit immer neuen, sterilisierten Spritzen entnommenen Blutproben keine Änderung der Gerinnungszeit durch die alimentäre Lipämie festzustellen war. O'BRIEN¹⁹⁾ fand in seinen Versuchen eine beschleunigte Gerinnbarkeit lipämischen Blutes, die er nicht in Korrelation zum Anstieg korpuskulären oder gelösten Fettes bringen konnte, wie es POOLE²⁰⁾ auf Grund seiner Untersuchungen an Rattenplasma tut. Er schreibt den Chylomikronen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dieses Phänomens zu.

Wie aus der Literatur ersichtlich, wurden die gerinnungshemmenden Faktoren, Thrombininhibitor und Antithrom-

bin, in diesen Versuchen bisher nicht berücksichtigt. Der Grund hierfür lag wahrscheinlich an methodischen Schwierigkeiten. Mit der Methode von WITTE und DIRNBERGER^{22), 22a)} ist es möglich, die beiden gerinnungshemmenden Faktoren getrennt, quantitativ zu bestimmen. In der vorliegenden Arbeit machten wir es uns zur Aufgabe, mit dieser Meßmethode festzustellen, ob normale Versuchspersonen unter physiologischen Bedingungen einer Fettbelastung zwecks Erzeugung einer alimentären Lipämie meßbare Änderungen ihres endogenen Plasmaheparinspiegels zeigen.

II. M e t h o d i k

Im Laufe der letzten Monate untersuchten wir Plasmen von ungefähr 50 Patienten, denen wir morgens nüchtern eine bestimmte Menge Fett gegeben haben. Wir bevorzugten als tierisches Fett Butter, als pflanzliches Olivenöl. Von der Butter gaben wir 125 g, vom Olivenöl 80 cm³. Die Einnahme dieser Fettmengen machte erstaunlicherweise keine Schwierigkeiten, und auch die Verträglichkeit war gut. Die Butter gaben wir per os mit kleinen Mengen Kohlehydraten und Flüssigkeit, das Olivenöl verabreichten wir mit der Duodenalsonde. Vor der Fettverabreichung wurden Blutproben abgenommen. Die weiteren Blutentnahmen wurden anfangs in etwas unregelmäßigen, tastenden Zeitabständen vorgenommen, um das Eintreten der Lipämie, insbesondere aber das Maximum derselben, zu ermitteln. Wir gewannen den Eindruck, daß im allgemeinen nach der Fettprobemahlzeit, etwa schon nach einer Stunde, eine deutliche milchige Trübung des Plasmas nachweisbar war, daß der stärkste Trübungsgrad am

häufigsten nach der zweiten und dritten Stunde nach dem Fettkonsum erreicht war, sehr selten schon nach der ersten Stunde oder erst in der vierten Stunde auftrat. Vier Stunden nach der Fettbelastung war allgemein ein deutlicher Rückgang, bzw. schon völlige Klärung, der Lipämie zu beobachten. Die Blutuntersuchungen zur quantitativen Erfassung des Thrombininhibitors erstreckten sich bei den Fettbelastungsversuchen mit Butter über drei Stunden nach dem Butterkonsum und wurden bei den Olivenölversuchen über vier Stunden ausgedehnt. Der Grund hierfür lag in der Vorstellung, daß der Blutheparinspiegel, wenn überhaupt, einen meßbaren Anstieg erst nach der maximalen Lipämie in dem sich wieder klärenden Plasma erfahren haben mochte.

Bei der weiteren Aufarbeitung des Blutes benutzten wir die Methode von WITTE und DIRNBERGER^{22), 22a)}, die eine praktisch brauchbare, getrennte Bestimmung von beiden gerinnungshemmenden Substanzen zuläßt, was bisher nicht möglich war. Auch die Versuchsanordnung mit Protaminzusatz zur Ausscheidung des Heparinanteiles hat sich als unzulässig erwiesen, weil nachgewiesen wurde, daß das Protamin auch eine fibrinogenausfällende Wirkung hat und so die Gerinnungsvorgänge vielfältig beeinflussen kann. Es hat sich zeigen lassen, daß das während der Gerinnung entstehende Thrombin durch zwei Faktoren inaktiviert werden kann, nämlich durch den Thrombininhibitor und das Antithrombin, das die Umwandlung von Thrombin in das gerinnungsinactive Metathrombin bewirkt. Diese Reaktion setzt erst nach der Fibrinbildung ein und führt im Verlauf einer relativ langen Zeit zur Thrombininaktivierung. Es ist deshalb auch als progressives Antithrombin bekannt (nach SEEGER'S Antithrombin III); das Zeitoptimum der Wirkung liegt bei 30 bis 120 Min. Es findet sich in Plasma und Serum. Zum Antithrombin gehört die Verbindung einer lipoidartigen Substanz mit einem Blutprotein (Globulin), sowie

der Antithrombin-Accelerator, der nach SEEGERs die Antithrombinwirkung unterstützt. Letzterer steht in Beziehung zur Prothrombininaktivierung und hat sein Wirkungsoptimum innerhalb 15 Minuten. Dem gegenüber besitzt der Thrombininhibitor wesentlich andere Eigenschaften. Er wirkt vor der Gerinnung verzögernd bei der Thrombinfibrinogenreaktion, so daß eine große Menge Thrombin notwendig wird, bis sich in der Zeiteinheit ein Gerinnsel bildet. Thrombin wird bei dieser Reaktion nicht zerstört, sondern nur vermehrt an das entstehende Fibrin adsorbiert. Es wird deshalb angenommen, daß der Cofaktor des Inhibitors im Fibrinogen zu suchen ist. Nach neuesten Untersuchungen von MONHOUSE et al.²¹⁾ ist der Heparincofaktor nicht vom Antithrombin zu trennen. Im Serum oder defibrinierten Plasma findet sich kein Inhibitor mehr (J. SCHMID). Zum Thrombininhibitor gehören in erster Linie das Heparin mit seinem Cofaktor und das Fibrinogen. Man bezeichnet es auch als immediates Antithrombin. (Nach SEEGERs ist die Thrombinadsorption das Antithrombin I, der Heparincofaktor das Antithrombin II.)

Das Prinzip der Messung ist die Aktivitätsabnahme einer konstanten Thrombinmenge, die einmal mit nativem Plasma und dann mit defibriniertem Plasma inkubiert wird, gemessen an der Gerinnungszeit gegenüber einer konstanten Fibrinogenlösung. Das Defibrinieren geschah durch drei Minuten langes Erhitzen des Plasmas auf 56°C. Durch Subtraktion der Werte des defibrinierten Plasmas vom nativen Plasma erhält man den Wert für den Thrombininhibitor. Stellt man in einem dritten Arbeitsgang nach einer Inkubation von 30 Min. bei 20°C die noch vorhandene Thrombinmenge fest, so gewinnt man ein Maß für die Aktivität des Plasmaantithrombin. Für die Ausführung der weiter unten genau beschriebenen Untersuchungsgänge benötigten wir :

1. Oxalatplasma der Versuchsperson (ein Teil K-Oxalat 1,84%ig, neun Teile Venenblut).

2. Verdünnungsflüssigkeit in Form von Veronal-Na-Acetat-HCl-Puffer, PH 7,6 (nach H.E.SCHULZE).
3. Fibrinogenlösung (Fibrinogen der Behring-Werke), die zu gleichen Teilen mit physiologischer NaCl-Lösung und Veronal-Na-Acetatpuffer PH 6,7 zu einer 0,3%igen Lösung verdünnt wird.
4. Thrombinlösung. Man stellt sich eine Lösung mit dem oben beschriebenen Puffer PH 7,6 her, von der $0,1 \text{ cm}^3$ $0,2 \text{ cm}^3$ der obigen Fibrinogenlösung zur Gerinnung bringt. (Wegen seiner hohen und konstanten Aktivität wurde das Topostasin "Roche" verwendet.)

Bei der Thrombininhibitorbestimmung von WITTE und DIRNBERGER waren folgende Gedankengänge ausschlaggebend. Das Ausgangsvolumen bestand in einer 50%igen Plasma verdünnung. Die in ihr vorhandene Inhibitoraktivität wurde mit 100% bezeichnet, die weiteren Verdünnungsstufen mit jeweils 50%, 25% usw. Die Untersucher trugen die gemessenen Gerinnungszeiten der Fibrinogenlösung (in Sekunden) als Ordinate gegen die Prozente InhibitorKonzentration als Abszisse in ein doppelt logarithmisches Koordinatensystem ein. Dabei stellte es sich heraus, daß die Meßwerte auf einer Geraden lagen. Um die reinen Thrombininhibitorwerte zu erhalten, subtrahierten sie von den Plasmameßzahlen die nach 9 Minuten Inkubation an dem defibrinierten Plasma gefundenen Gerinnungszeiten. Diese Gerade wird als Standardkurve benutzt, man kann auf ihr die gefundenen Gerinnungszeiten eines Patientenplasmas direkt in Prozent Thrombininhibitorgehalt ablesen (s. Abbildung 1). Bei der Antithrombinmessung waren die Verdünnungen des defibrinierten Plasmas die gleichen wie bei der Inhibitorbestimmung und entsprechend auch die Prozentbezeichnung der Konzentration des Antithrombins. Zur graphischen Darstellung wurde der Logarithmus der nach 30 Min. Inkubation gemessenen Gerinnungszeiten (in Sekunden) als Ordinate gegen die Antithrombin-

konzentration (in Prozent) als Abszisse aufgetragen. Auch hierbei erhielt man unter den gewählten Versuchsbedingungen eine Gerade, die als Standardkurve zum Vergleich benutzt werden konnte.

Den Einzelversuch führten wir wie folgt aus :

1. Oxalatplasma wird mit gleichen Teilen neutralen Puffers verdünnt. $0,2 \text{ cm}^3$ der Plasmaverdünnung werden in mit $0,2 \text{ cm}^3$ Thrombinlösung beschickte Röhrchen pipettiert, einmal umgeschüttelt und 9 Minuten lang bei Zimmertemperatur ruhig stehen gelassen. Nach 9 Min. wird das ausgepreßte Gerinnsel entfernt und $0,1 \text{ cm}^3$ des Rückstandes zu $0,1 \text{ cm}^3$ einer bei 37°C im Wasserbad (mit indirekter Beleuchtung) stehenden Fibrinogenlösung pipettiert. Unter leichtem, regelmäßigen Schütteln des Fibrinogenröhrchens im Wasserbad wird der Zeitpunkt der Gerinnung, erkenntlich am Auftreten feiner Flocken nach vorausgehender Trübung, abgestoppt. Die erhaltenen Meßwerte stellen die Summe der Thrombininhibitor- und Plasmaantithrombinaktivität dar.
2. $0,2 \text{ cm}^3$ defibriniertes Testplasma (zu gleichen Teilen mit neutralem Puffer verdünnt) wird wie oben mit $0,2 \text{ cm}^3$ Thrombinlösung 9 Minuten lang inkubiert, danach $0,1 \text{ cm}^3$ der Mischung zu $0,1 \text{ cm}^3$ Fibrinogenlösung pipettiert und der Eintritt der Gerinnung an der Stoppuhr abgelesen. Der Vorgang wird nach einer Inkubationszeit von 30 Min. wiederholt. Die letzteren Meßwerte ergeben die Antithrombinaktivität.

Beide Versuchsanordnungen wurden an allen mit sterilen Spritzen entnommenen Blutproben (vor und nach der Fettbelastung) in Doppelbestimmungen durchgeführt. Das entnom-

mene Oxalblut wurde bei 3 000 rpm 15 Min. lang zentrifugiert, bis zur Entnahme der letzten Blutprobe stehengelassen und der Verlauf der Lipämie beobachtet. Dann wurden die einzelnen Blutproben zusammen aufgearbeitet. Zehn Kontrollversuche (Tab.S.41/42) zeigten, daß ein Thrombininhibitorverlust durch längeres Stehen (3-4 Stunden) im abzentrifugierten, überstehenden Plasma nicht eintritt. Die Einzelmeßwerte dieser Leerversuche zeigten nur geringfügige Abweichungen nach oben und unten. Der 4 Std.-Mittelwert unterschied sich vom Nüchternmittelwert nur in der 1. Dezimale.

III. E r g e b n i s s e

In den Tabellen S.24 - 40 werden sämtliche Zahlen der Einzelmessungen gebracht, wie sie sich bei den laufenden Untersuchungen ergaben. Zum besseren Verständnis sei nochmals bemerkt, daß die Differenz der 9'-Werte (defibriertes Plasma) von den Plasmawerten die Zahlen für den Inhibitor ergeben und daß die Werte der Untersuchung des defibrinierten Plasmas nach 30 Min. den Antithrombingehalt widerspiegeln.

Aus der Betrachtung der errechneten Mittelwerte (S.18,19 und 20) sowohl der Butter- als auch Olivenölreihe ist ein der Zunahme der Plasmatrübung (Lipämie) parallel gehender, stetiger Anstieg der Thrombininhibitorwerte ersichtlich, der aber bei statistischer Prüfung keine Signifikanz ergibt. Die Meßwerte für das Antithrombin zeigten dagegen kein gerichtetes Verhalten. Die Differenz zwischen dem 4-Std.-Wert und dem Nüchternmittelwert des Thrombininhibitors der ersten Versuchsreihe beträgt + 10,2%, während die mittlere Abweichung der Differenz dieser Mittelwerte $\pm$ 9,27% ist. In der zweiten Versuchs-

raune (Olivenöl) liegen die Verhältnisse mit $+ 11,8\%$ ($\bar{m}_1 - \bar{m}_2$) und $\bar{G}_{\text{diff.}} = \pm 7,7\%$ etwas günstiger. In beiden Fällen liegen die Werte aber weit unterhalb $t = 3$, das für echte Unterschiede zu fordern wäre, wenngleich wegen der in biologischen Untersuchungsreihen immer vorhandenen größeren Streuungen ein t von 2 schon als signifikant gelten mag. Unter t ist dabei die Differenz der Mittelwerte ausgedrückt in Vielfachem von $\bar{G}_{\text{diff.}}$ zu verstehen.

Zur Ausschaltung der auch in unseren Versuchen vorhandenen verhältnismäßig großen individuellen Streuungen wurden die Nüchternmittelwerte = 100 gesetzt und die 4-Std.-Werte in Prozenten dieses Wertes angegeben. Der sich hieraus ergebende 4-Std.-Mittelwert der Butterreihe lag bei $\bar{m} \pm \bar{G}_M = 110,6\% \pm 4,9\%$, damit um das 2,2 fache von $\bar{G}_M$ über dem Ausgangsmittelwert = 100% (der jetzt allerdings auch mit keiner Streuung versehen ist). Für die zweite Versuchsreihe (Olivenöl) ergab sich ganz ähnlich ein Mittelwert von $110,8\% \pm 4,8\%$.

Vergleicht man die größten $+$ und $-$ Abweichungen vom Nüchternwert miteinander, so erhält man in der Butterreihe als Mittelwert $+ 16,5$ und $- 12,1$ mit einem $\bar{G}_{\text{diff.}} \pm 5,1$ und $t = 0,8$. Die entsprechenden Werte für die Olivenölreihe waren $+ 23,0$ und $- 14,0$ mit $\bar{G}_{\text{diff.}} \pm 7,8$ und $t = 1,14$.

Bezieht man diese Abweichungen ebenfalls auf den Nüchternwert = 100, so erhält man als Mittelwert der größten Abweichung nach oben $+ 20,1\%$ und als Mittelwert der größten Abweichung nach unten $- 11,0\%$ mit den mittleren Fehlern $\pm 3,65\%$ und $\pm 2,05\%$. Vergleicht man diese Werte über $\bar{G}_{\text{diff.}}$, so ergibt sich ein $t = 2,5$ (in der Olivenölreihe). Die Wahrscheinlichkeit dieses oder eines besseren Ergebnisses (d.h. größere Unterschiede zwischen $+$ und $-$ Abweichungen) beträgt somit $1,2\%$. Nach herkömmlicher Übereinkunft der 3 $\bar{G}$ -Regel liegt dieses Ergebnis noch nicht außerhalb des Zufallsbereiches. In der Butter-

reihe waren diese Mittelwerte der größten + und - Abweichungen + 17,34 und - 10,63 mit den mittleren Fehlern + 4,5 und + 3,24, das $t = 1,2$. Insgesamt ist also auf Grund dieser Versuchsergebnisse festzustellen, daß nach der Fettbelastung eines Menschen eine Tendenz zur Erhöhung des Thrombininhibitors vorhanden zu sein scheint, die aber in Anbetracht der großen Schwankungsbreite der Einzelwerte im Verlauf der Beobachtung nicht zu sichern ist.

Aus den in Tab. 8.24-40 aufgeführten Zahlen errechneten wir nach folgenden Formeln die Mittelwerte als arithmetisches Mittel,

$$\text{die mittlere Abweichung vom Mittelwert } G_x = \sqrt{\frac{d^2}{n-1}},$$

$$\text{den mittleren Fehler des Mittelwertes } G_M = \frac{G_x}{\sqrt{n}},$$

den mittleren Fehler der Differenz beider

Mittelwerte M_2 und M_1

(M_1 = höchster Mittelwert, M_2 = Nüchternmittelwert)

$$G_{\text{Diff.}} = \sqrt{G_{M_1}^2 + G_{M_2}^2},$$

Die t - Verteilung für die Differenz beider Mittelwerte

$$t = \frac{M_1 - M_2}{G_{\text{diff.}}}$$

Dabei erhielten wir folgende Werte:

a) aus der 1. Versuchsfolge:

Inhibitormittelwerte,

nü.	103,0%	$G_x = 26,79$	$G_M = 6,9$	$G_{\text{diff.}} = 9,27$
1.Std.	106,8	" = 23,57	" = 6,1	
2. "	108,6	" = 21,54	" = 5,6	
3. "	113,2	" = 24,06	" = 6,2	$t = 1,1$

b) aus der 2. Versuchsfolge:

Inhibitormittelwerte,

nü.	120,0%	$G_x = 25,67$	$G_M = 4,7$	$G_{diff.} = 7,7$
1.Std.	124,5	" = 28,30	" = 5,2	
2. "	124,7	" = 31,51	" = 5,8	
3. "	129,1	" = 30,31	" = 5,5	
4. "	131,8	" = 33,16	" = 6,1	$t = 1,5$

zu a)

Mittelwert der größten + Abweichung vom Nü.-Wert + 16,5
+ 3,3
-

$$G_x = 12,76 \quad G_M = 3,3$$

Mittelwert der größten - Abweichung vom Nü.-Wert - 12,1
+ 3,85
-

$$G_x = 14,93 \quad G_M = 3,85$$

$$G_{diff.} = 5,09$$

$$t. = 0,8$$

Mittelwert der größten + Abweichung in % v.Nü.-Wert + 17, 34
+ 4, 5
-

$$G_x = 17,40 \quad G_M = 4,5$$

Mittelwert der größten - Abweichung in % v.Nü.-Wert - 10,63
+ 3,24
-

$$G_x = 12,56 \quad G_M = 3,24$$

$$G_{diff.} = 5,56$$

$$t = 1,2$$

4 Std.-Mittelwert in % v.Nü.-Wert

$$G_M = + 110,6\% \\ - 4,9\%$$

zu b)

Mittelwert der größten + Abweichung vom Nü.-Wert	+ 23,0
	+ 4,85
	-

$$G_x = 23,34 \quad G_M = 4,85$$

Mittelwert der größten - Abweichung vom Nü.-Wert	- 14,0
	+ 6,12
	-

$$G_x = 22,91 \quad G_M = 6,12$$

$$G_{\text{diff.}} = 7,8$$

$$t = 1,14$$

Mittelwert der größten + Abweichung in % v.Nü.-W.	+ 20,1
	+ 3,65
	-

$$G_x = 19,97 \quad G_M = 3,65$$

Mittelwert der größten - Abweichung in % v.Nü.-W.	- 11,0
	+ 2,05
	-

$$G_{\text{diff.}} = 3,63$$

$$t = 2,5$$

4 Std.-Mittelwert in % v.Nü.-Wert

$$G_M = \begin{matrix} + & 110,8\% \\ - & 4,8\% \end{matrix}$$

IV. Diskussion und Zusammenfassung

Wenn dem Heparin eine maßgebende Rolle im physiologischen Fettstoffwechsel zukommt, wie wir es auf Grund der Ergebnisse der Arterioskleroseforschung und chemisch-physiologischen Untersuchungen des Fettabbaues- und Transportes annehmen müssen, scheinen unsere Versuchsergebnisse dafür zu sprechen, daß diese nicht einfach durch quantitative Änderungen seiner Konzentration zu fassen ist, (wie z.B. durch vermehrte Ausschüttung bei Bedarf oder Abnahme durch Verbrauch in chemischen Reaktionen) daß ihm vielmehr bei den komplizierten Vorgängen im Fettmetabolismus fermentative oder katalytische Aufgaben zukommen, die mit Meßmethoden der Gerinnungsphysiologie nicht abzuschätzen sind. Diese katalytische Funktion wurde von KORN¹³⁾ und anderen in der Aktivierung einer Lipoproteinlipase gesehen, wobei die Frage nach der "Aktivierung" des Heparins selbst noch offen bleibt. Daß es bei einer gewissen Fettkonzentration des Pfortaderblutes beim Durchgang durch die Leber zu einer vermehrten Ausschüttung von Heparin aus den basophilen Granula der Gewebsmastzellen ins Blut kommt (wie z.B. im Schock)²³⁾ ist unwahrscheinlich, wenigstens ließ sich mit unserer Meßmethode ein Konzentrationsanstieg während des Verlaufes einer Lipämie nicht sicher feststellen. Vielleicht wird, in Annäherung an die Spekulation von BROWN et al.^{10a)}, der physiologisch niedrige, aber doch vorhandene Plasmaanteil an Heparin durch Fortfall eines Hemmkörpers während einer Lipämie dazu befähigt, als "Aktivator" der Lipoproteinlipase zu funktionieren, die dann ihrerseits die beschriebene Hydrolyse des Neutralfetts aus den Chylomikronen (Fett-Proteinkomplex) bewirkt.

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß einer durch Fettbelastung erzeugten Lipämie auf den Thrombininhibitor (Heparin + Globulin-Cofaktor) untersucht wer-

den. Die Anregung zur Ausführung dieser Versuche erhielten wir durch vorausgegangene Experimente im Rahmen der Arterioskleroseforschung, in denen in Umkehrung unserer Fragestellung der Einfluß und Wirkungsmechanismus des Heparins auf lipämisches Serum untersucht wurde. An 45 Personen wurde Plasma vor und zu verschiedenen Zeitpunkten nach einer Fettbelastung untersucht. Die Methodik wird genauer beschrieben. Die erhaltenen Zahlen wurden statistisch ausgewertet. Nach den gewonnenen Ergebnissen kann gesagt werden, daß nach Fettbelastung keine bewertbaren Änderungen der Konzentration des endogenen Plasmaheparins nach Art eines den Phasen der Lipämie parallelen Wechsels von Anstieg und Abfall meßbar sind. Der von uns beobachtete geringe, stetige Anstieg der Thrombininhibitormeßwerte bis zum Abklingen der Lipämie war statistisch nicht zu sichern. Im Vergleich zu den Thrombininhibitorwerten zeigten die Meßwerte für das Antithrombin kein derartig gerichtetes Verhalten (Zunahme bis zum Maximum der Lipämie).

V. A n h a n g

Tabellen und graphische Darstellungen

1. Versuchsfolge: Fettbelastung mit 125 g Butter

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		1. Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
NÜ.						
92,0"		18,0"	17,0"		38,2"	
125,0	111,0"	16,0		94,0" = 95,0	40,0	39,4" = 104,5
116,0					40,0	
1.Std.						
118,0		18,0			35,2	
125,0	123,0	18,0	18,0	105,0 = 107,0	38,2	37,1 = 100,0
126,0		18,2			38,0	
2.Std.						
150,0		22,0			45,0	
120,0		22,0	21,3	115,4 = 120,0	49,0	46,8 = 118,0
135,0	136,7	20,0			46,5	
142,0						
3.Std.						
122,0		18,2			47,0	
116,0	119,0	18,2	18,2	100,8 = 102,0	45,5	46,2 = 117,0

2.

nü.						
110,0		16,5			42,0	
116,0	114,3	18,5		96,8 = 98,0	45,0	43,3 = 112,0
117,0					43,0	
1.Std.						
115,0		21,0			43,0	
105,0	110,0	18,0	19,5	90,5 = 92,0	39,0	41,0 = 108,0
2.Std.						
95,0		18,3			46,0	
137,0		15,4	16,6	104,7 = 106,2	47,0	45,3 = 115,0
132,0	121,3	16,2			43,0	
3.Std.						
114,0		18,5			45,0	
100,0	108,6	17,9	17,1	91,5 = 93,0	43,0	44,0 = 113,0
112,0		15,0				

nüchtern = nü.

defibriniertes = defib.

3.

nativ Plasma nach 9'	defib. Plasma nach 9'			Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'	Antithrombin
nü.						
103,0"	18,4"				34,8	
108,0	10,0				38,0	
85,0	19,2	19,2	80,4" = 80,0		44,0	39,3" = 104,5
90,0	20,0				40,0	
112,0	18,4				42,0	
					37,5	
1.Std.						
132,0	21,0				38,0	
127,0	20,8	20,5	109,0 = 112,0		37,8	37,7 = 101,5
	20,4				38,0	
	20,0				37,2	
2.Std.						
86,0	21,2				36,4	
69,0	21,0		56,3 = 54,0		40,6	
	21,4				36,0	37,9 = 102,0
	21,2				39,0	
					37,6	
3.Std.						
145,0	15,0				35,0	
70,0	16,8				32,4	
129,0	16,0		99,0 = 101,0		38,2	36,8 = 99,0
	15,4				34,5	
	15,0				39,0	

4.

nü.							
134,0	118,0	18,1	18,6	99,4 = 102,0	60,0	55,2	= 131,0
102,0		19,1			55,0		
1.Std.							
100,0		22,8			55,0		
100,0	101,6	19,5	21,1	80,5 = 81,0	55,0	55,0	= 130,3
105,0							
2.Std.							
99,0		19,0			39,0		
109,0	104,0	18,5	18,7	85,3 = 86,0	46,0	42,5	= 110,5
3.Std.							
153,0		20,2			55,0		
112,5	140,1	18,0	19,1	121,0 = 126,0	49,0	52,0	= 126,0

5.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü. 118,0	"118,0"	19,0" 18,5	18,7"	99,3"=101,0		43,8" 43,0	43,4"=112,5
1.Std. 125,0 123,0	124,0	17,0 21,0	19,0	105,0 =107,0		39,0 44,0	41,5 =109,0
2.Std. 115,0 135,0 120,0	123,3	22,0 22,0	22,0	101,3 =103,0		45,0 60,0	52,5 =127,0
3.Std. 125,0 101,0 130,0	118,6	24,0 23,8	23,9	94,7 = 97,0		61,0 60,0	60,5 =138,0

6.

nü. 104,0 95,0	99,5	14,0 15,0 14,2	14,4	85,1 = 86,0		41,0 34,0	37,5 =101,0
1.Std. 130,0 105,0 102,0	112,3	11,0 11,5	11,2	101,1 =103,0		28,0 34,0 36,0	32,6 = 90,0
2.Std. 130,8 114,0 123,0	122,6	12,2 13,8 12,8	12,9	109,7 =112,0		34,0 31,0 35,4	33,4 = 92,0
3.Std. 126,0 114,0 113,6	117,8	16,5 18,0	17,2	100,6 =102,0		38,0 30,0 35,0	34,3 = 94,0

7.

nü. 85,0 150,0	117,5	17,5 16,0 18,0	17,1	100,4 =102,0		60,0 70,0	65,0 =143,0
1.Std. 115,0 120,0 125,0	120,0	19,0 18,0 17,0	18,0	102,0 =105,0		70,0 68,0	69,0 =148,0
2.Std. 130,0 130,0	130,0	18,0 16,4 17,5	17,3	112,7 =117,0		80,0 80,0	85,0 =164,0
3.Std. 145,0 95,0	120,0	17,0 18,0 18,0	17,6	102,4 =105,0		60,0 60,0	60,0 =137,0

8.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü.							
127,0"		16,8"		106,1=109,0%		43,0"	44,5"=140,0
124,0	123,3"	16,8	17,2			46,0	
119,0		18,0					
1.Std.							
119,0		15,0				32,0	
117,0	115,3	19,0	17,0	98,3=100,0		33,0	33,3 = 97,0
110,0						35,0	
2.Std.							
115,0		15,0				41,0	
105,0	116,6	15,2	15,0	101,6=103,0		49,0	42,6 = 111,0
130,0		14,8				38,0	
3.Std.							
113,0		18,0				42,5	
103,0	113,6	19,0	18,5	95,1= 97,0		46,0	45,1 = 115,0
125,0						47,0	
4.Std.							
113,0		19,0				45,0	
102,0	110,3	17,8	18,5	92,0= 93,0		45,9	47,6 = 119,0
116,0		17,5				42,0	

9.

nü.							
117,0		18,8				37,0	
122,0	119,5	16,0	17,4	102,1=105,0		37,2	37,1 = 100,0
1.Std.							
110,0		16,0				31,0	
98,0	104,0	16,0	16,0	88,0= 88,0		28,0	29,5 = 82,5
2.Std.							
130,0		15,0				30,0	
115,0	122,5	18,2	16,6	105,9=108,0		35,0	32,5 = 90,0
3.Std.							
103,0		17,5				30,0	
113,0	108,0	19,0	18,2	89,8= 91,0		31,5	30,7 = 85,5

10.

nü.							
90,0		18,0				30,0	
80,0	85,0	15,0	16,5	68,5= 69,0		33,0	31,5 = 87,5
1.Std.							
115,0		14,0				30,0	
109,0	112,0	15,6	14,8	97,2= 98,0			30,0 = 84,0
2.Std.							
111,0		17,0				31,0	
123,0	117,0	16,0	16,5	100,5=102,0		32,0	31,5 = 87,5
3.Std.							
124,0		14,6				27,6	
121,0	122,5	18,0	16,3	106,2=108,0		38,2	32,9 = 91,0

11.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'	Anti thrombin %
nü. 170,0"	170,0"	14,0" 15,0	14,5	155,5"=165,0		30,5"	29,2"= 82,0
1.Std. 170,0 145,0	157,5	14,0 14,5	14,2	143,3 =152,0		33,0 34,2	33,6 = 92,5
2.Std. 147,0 118,0	132,5	16,0 15,8	15,9	116,6 =120,0		32,5 33,2	32,8 = 90,5
3.Std. 165,0 180,0	172,5	17,2 15,8	16,5	156,0 =166,0		36,0 35,0	35,5 = 97,0

12.

nü. 128,0 126,0	127,0	15,0 16,2	15,6	111,4 =115,0		33,2 32,0	32,6 = 90,0
1.Std. 90,0 94,0	92,0	13,4 14,0	13,7	78,3 = 76,0		30,5 25,0	27,7 = 77,5
2.Std. 145,0 135,0	140,0	15,4 17,0	16,2	123,8 =129,0		43,0 43,0	43,0 =112,0
3.Std. 140,0 143,0	141,5	15,8 18,2	17,0	124,5 =130,0		43,0 36,0	35,0 = 95,7

13.

nü. 120,0 98,0	109,0	15,0 13,0	14,0	95,0 = 97,0		27,0 28,0	27,5 = 77,0
1.Std. 110,0 118,0	114,0	15,2 15,0	15,1	98,9 ±101,0		36,0 37,0	36,5 = 99,0
2.Std. 123,0 114,0	118,5	14,8 16,5	15,6	102,9 =106,0		40,0 39,0	39,5 =105,0
3.Std. 115,0 125,0	120,0	15,8 18,0	16,9	103,1 =106,0		36,5 39,0	37,7 =101,5
4.Std. 121,0 120,0 119,0	120,0	13,2 15,2	14,2	105,8 =108,0		25,0 25,0	25,0 = 70,0

14.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 30'		
nü.				Inhibitor %		Antithrombin %
85,0"		12,0"		82,0" = 82,0	31,0"	32,0" = 88,5
105,0	95,0"	14,0	13,0"		33,0	
1. Std.						
121,0		15,0		112,0 = 116,0	31,0	29,1 = 82,0
132,0	126,5	14,0	14,5		27,0	
2. Std.						
131,0		14,2		105,9 = 108,0	29,0	30,0 = 84,0
110,0	120,5	15,0	14,6		31,0	
3. Std.						
138,0		17,0		102,1 = 105,0	28,5	28,2 = 79,2
120,0	129,0	16,8	16,9		28,9	
4. Std.						
119,0		13,0		107,6 = 110,0	28,3	29,1 = 82,0
124,0	121,5	14,8	13,9		30,0	

15.

nü.						
175,0		19,0		153,0 = 162,0	39,0	37,5 = 101,0
170,0	172,5	20,0	19,5		36,0	
1. Std.						
175,0		20,0		154,3 = 164,0	39,0	39,5 = 105,0
170,0	172,5	16,5	18,2		40,0	
2. Std.						
160,6		18,0		146,0 = 155,0	43,0	44,0 = 113,0
170,0	165,0	20,0	19,0		45,0	
3. Std.						
180,0		18,2		160,0 = 170,0	41,0	39,5 = 105,0
175,0	177,5	16,8	17,5		38,0	
4. Std.						
172,0		21,0		157,5 = 167,0	42,0	41,0 = 108,0
185,0	178,5	21,0	21,0		40,0	

Nüchtern-Inhibitormittelwert 101,9" = 103,0%

" -Antithrombin " " 39,6" = 105,0%

2. Versuchsfolge: Fettbelastung mit 80 cm³ Olivenöl

1.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü. 121,0" 95,0	108,0"	17,0" 18,9	18,0"	90,0" = 91,0		32,0" 32,0	32,0" = 89,0
1.Std. 110,0 109,0	109,5	19,2 20,0	19,6	89,9 = 91,0		31,0 32,8	31,9 = 88,0
2.Std. 97,0 102,0	99,5	17,0 16,0	16,5	83,0 = 83,0		40,0 30,0	35,0 = 96,0
3.Std. 127,0 118,0	122,5	17,8 16,8	17,3	105,2 = 108,0		31,2 30,2	30,7 = 85,0
4.Std. 142,0 145,0	143,5	15,2 16,0	15,6	127,9 = 135,0		28,0 27,0	27,5 = 77,0

2.

nü. 136,0 145,0	140,5	18,0 18,2	18,1	122,4 = 127,0		33,0 32,0	32,5 = 90,0
1.Std. 132,0 139,0	135,5	19,0 18,2	18,6	116,9 = 120,0		31,8 32,2	32,0 = 89,0
2.Std. 99,0 91,0	95,0	17,0 18,2	17,6	77,4 = 77,0		92,2 31,0	30,1 = 84,0
3.Std. 122,0 112,0	177,0	16,8 18,0	17,4	99,6 = 101,0		32,0 30,0	31,0 = 86,5
4.Std. 115,0 179,0	147,0	17,4 18,1	18,1	128,9 = 136		31,3 29,0	30,2 = 85,0

3.

nativ Plasma nach 9'	defib. Plasma nach 9'			Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'	Antithrömbin %
nü.						
118,0"	109,0"	16,4"	15,6"	93,4 = 94,0	25,0"	25,1" = 70,0
100,0		14,9			25,2	
1.Std.						
116,0	111,5	15,0	14,5	97,0 = 98,0	24,8	25,4 = 71,0
107,0		14,0			26,0	
2.Std.						
130,3	117,5	14,8	15,4	102,1 = 103,0	27,8	26,6 = 74,5
105,0		16,0			25,4	
3.Std.						
121,0	126,5	18,0	16,7	109,8 = 112,0	28,0	27,4 = 77,0
132,0		15,4			26,8	
4.Std.						
100,0	100,5	15,0	15,1	85,4 = 86,0	25,2	26,1 = 73,0
101,0		15,2			27,0	

4!

nü.						
128,0	130,0	17,2	16,6	113,4 = 177,0	40,4	39,2 = 104,5
132,0		16,0			38,0	
1.Std.						
127,0	131,0	18,2	16,8	114,2 = 118,0	39,0	39,0 = 104,0
135,0		15,5			39,0	
2.Std.						
130,0	117,5	17,2	17,3	100,2 = 101,0	37,0	36,2 = 98,5
105,0		17,5			35,5	
3.Std.						
121,0	121,5	22,0	21,5	100,0 = 101,0	42,0	43,5 = 112,5
122,0		21,0			45,0	
4.Std.						
107,0	107,0	16,5	18,5	88,5 = 89,0	55,0	52,5 = 130,4
		20,5			50,0	

5.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'		Antithrombin %
nü. 137,0" 145,0	141,0"	16,2" 15,0	15,6"	125,4"=130,0		27,0" 27,2		27,1"= 76,0
1.Std. 170,0 158,0	164,0	17,4 17,2	17,3	146,7 =155,0		25,4 27,5		26,4 = 74,0
2.Std. 132,0 150,0	141,0	13,0	13,0	128,0 =135,0		26,5 27,5		27,0 = 76,0
3.Std. 135,0	135,0	15,4 16,2	15,8	119,2 =124,0		25,6 27,5		26,5 = 74,0
4.Std. 133,0 160,0	146,5	16,2 13,0	14,6	131,9 =138,0		28,0 26,0		27,0 = 76,0

6.

nü. 150,0 153,0	151,5	17,0 18,0	17,5	134,0 =140,0		31,2 36,0		33,6 = 92,5
1.Std. 147,0 151,0	149,0	20,2 20,0	20,1	128,9 =136,0		34,8 31,0		32,9 = 90,5
2.Std. 150,0 142,0	146,0	18,5 19,0		127,3 =131,0		29,5 34,0		31,7 = 88,0
3.Std. 115,0 140,0	127,5	17,5 17,0	17,2	110,3 =112,0		25,0 25,0		25,0 = 70,0
4.Std. 167,0 138,0 184,0	163,0	20,0 20,2	20,1	142,9 =151,0		32,0 32,0		32,0 = 89,0

7.

nü. 160,0 165,0	162,5	17,2 19,0	18,1	144,4 =152,0		31,2 30,0		30,6 = 85,2
1.Std. 180,0 175,0	177,5	19,0 20,0	19,5	158,0 =168,0		35,0 30,0		32,5 = 90,0
2.Std. 200,0 205,0	202,5	20,0 21,0	20,5	182,0 =195,0		35,0 40,0		37,5 =101,0
3.Std. 180,0 194,0	187,0	19,2 20,5	19,8	176,2 =188,0		43,0 42,0		42,5 =110,5
4.Std. 190,0 180,0	185,0	20,0 19,8	19,9	165,1 =176,0		50,0 55,0		52,5 =130,5

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		8. Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'		Antithrombin %
nü.							
160,0"	167,5"	16,0"	16,1"	151,4"=161,0	28,0"	30,0	29,0"= 81,0
175,0		16,2					
1.Std.							
135,0	191,0	17,2	17,6	173,4 =187,0	30,0	27,0	28,5 = 80,0
187,0		18,0					
2.Std.							
180,0	192,5	17,0	16,2	176,3 =188,0	26,8	28,2	27,5 = 77,0
205,0		15,4					
3.Std.							
105,0	117,5	17,5	17,7	99,8 =101,0	32,0	30,0	31,0 = 86,5
130,0		18,4					
4.Std.							
165,0	167,5	16,2	16,1	151,4 =161,0	31,0	29,0	30,0 = 84
170,0		16,0					
9.							
nü.							
99,0	110,0	15,0	14,4	95,6 = 97,0	27,0	27,0	27,0 = 75,8
121,0		13,8					
1.Std.							
110,0	105,0	14,0	13,9	91,1 = 92,0	26,0	25,0	25,0 = 71,0
100,0		13,8					
2.Std.							
112,0	109,0	14,0	14,0	95,0 = 97,0	27,0	26,0	26,5 = 74,0
106,0		14,0					
3.Std.							
113,0	116,5	13,0	12,9	103,6 =107,0	21,0	22,0	21,5 = 58,0
120,0		12,8					
4.Std.							
105,0	110,0	15,2		95,9 = 97,0	24,0	21,0	22,5 = 62,0
115,0		13,0					
10.							
nü.							
130,0		15,0	15,0	124,0 =129,0	27,0	28,0	27,5 = 77,0
48,0		15,0					
1.Std.							
155,0	155,0	15,0	15,5	139,5 =147,0	27,0	27,0	27,0 = 76,0
		16,0					
2.Std.							
160,0	160,0	16,5	16,7	143,3 =152,0	30,0	31,0	30,5 = 85,2
		17,0					
3.Std.							
205,0	187,5	14,0	16,1	171,4 =182,0	31,0	28,2	29,6 = 82,5
170,0		18,2					
4.Std.							
180,0	172,5	16,0	15,0	156,6 =167,0	33,0	31,0	32,0 = 89,0
165,0		15,8					

11.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü.						
160,0	" 147,5	16,0"	15,0	132,5"=138,0	39,0"	38,5"=103,0
135,0		14,0			38,0	
1. Std.						
110,0		17,0	16,5	126,0 =131,0	36,0	36,5 = 99,0
175,0	142,5	16,0			37,0	
2. Std.						
160,0		16,0	16,5	136,0 =143,0	39,0	38,0 =102,0
145,0	152,5	17,0			37,0	
3. Std.						
170,0		17,0	16,2	158,8 =168,0	36,0	35,5 = 97,0
180,0	175,0	15,5			35,0	
4. Std.						
168,0		17,0	17,0	159,5 =169,0	37,0	36,0 = 98,5
185,0	176,5	17,0			35,0	

12.

nü.						
125,0	128,5	18,0	18,5	110,0=112,0	42,0	43,5 =112,5
132,0		19,0			45,0	
1. Std.						
154,0		18,5	18,3	114,2 =118,0	43,0	42,5 =110,5
111,0	132,5	18,2			42,0	
2. Std.						
150,0		20,0	19,5	123,0 =127,0	50,0	50,0 =123,0
135,0	142,5	19,0			50,0	
3. Std.						
135,0		18,0	18,5	111,0 =113,0	47,0	46,0 =116,5
124,0	129,5	19,0			45,0	
4. Std.						
130,0		18,2	18,8	106,2 =108,0	38,0	38,5 =103,0
120,0	125,0	19,5			39,0	

13.

nü.						
130,0	138,0	15,0	14,5	123,5 =127,0	40,0	42,0 =110,0
146,0		14,0			44,0	
1. Std.						
135,0		15,0	15,6	122,4 =127,0	39,0	39,0 =104,0
141,0	138,0	16,2			39,0	
2. Std.						
152,0		15,2	15,1	130,9 =137,0	36,0	37,0 =100,0
140,0	146,0	15,0			38,0	
3. Std.						
145,0		15,0	15,5	127,0 =131,0	38,0	40,0 =106,0
140,0	142,5	16,0			42,0	
4. Std.						
160,0		15,5	15,7	139,8 =147,0	36,0	36,0 = 98,0
151,0	155,5	16,0			36,0	

14.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü. 125,0" 117,0	126,0"	16,0" 15,0	15,5"	110,5"=112,0"	36,0 35,0	35,5"= 97,0
1.Std. 115,0 135,0	125,0	15,0 15,0	15,0	110,0 =112,0	37,0 36,0	36,5 = 99,0
2.Std. 130,0 116,0	123,0	15,4 15,2	15,3	107,7 =111,0	36,0 40,0	38,0 =102,0
3.Std. 123,0 107,0	115,0	16,0 15,4	15,7	99,3 =101,0	34,0 45,0	39,5 ±105,0
4.Std. 128,0 110,0	119,0	16,0 15,0	15,5	103,5 =107,0	37,0 32,0	34,5 = 94,5

15.

nü. 145,0 130,0	137,5	16,0 18,0	17,0	120,5 =124,0	40,0 35,0	37,5 =101,0
1.Std. 131,0 127,0	129,0	17,0 16,5	16,7	112,3 =116,0	33,0 32,0	32,5 = 90,0
2.Std. 140,0 150,0	145,0	17,0 17,0	17,0	123,0 =127,0	34,0 34,0	34,0 = 93,5
3.Std. 135,0 140,0	137,5	17,0 18,0	17,5	120,0 =124,0	31,0 33,0	32,0 = 89,0
4.Std. 145,0 130,0	137,5	16,0 17,0	16,5	121,0 =126,0	31,0 33,0	32,0 = 89,0

16.

nü. 160,0 150,0	155,0	17,4 18,0	17,7	137,3 =144,0	40,0 43,0	41,5 =109,0
1.Std. 185,0 175,0	180,0	18,2 16,4	17,3	162,7 =172,0	39,0 37,0	38,0 =102,0
2.Std. 165,0 170,0	167,5	18,0 17,2	17,6	149,9 =159,0	38,4 38,2	38,3 =103,0
3.Std. 200,0 210,0	205,0	16,8 18,4	17,6	187,4 =200,0	38,8 34,0	36,4 = 99,0
4.Std. 169,0 166,0	167,5	18,0 18,0	18,0	149,5 =159,0	36,0 39,0	37,5 =101,0

17.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü. 110,0" 118,0	114,0"	16,4" 17,0	16,7"	97,3" = 98,0		33,0" 30,0	31,5" = 87,5
1.Std. 125,0 110,0	117,5	17,2 17,0	17,1	100,4 = 101,0		31,0 30,0	30,5 = 85,0
2.Std. 150,0 151,0	150,5	16,0 17,4	16,7	133,8 = 140,0		31,0 32,0	31,5 = 87,5
3.Std. 148,0 160,0	154,0	16,4 18,0	17,2	136,8 = 145,0		33,0 39,0	36,0 = 98,0
4.Std. 200,0 175,0	187,5	16,2 16,2	16,2	181,3 = 195,0		42,0 36,0	39,0 = 104,0

18.

nü. 140,0 125,0	132,5	15,0 16,0	15,5	117,0 = 120,0		40,0 36,0	38,0 = 102,0
1.Std. 130,0 120,0	125,0	15,0 15,0	15,0	110,0 = 112,0		36,0 37,0	36,5 = 99,0
2.Std. 120,0 160,0	140,0	16,0 15,0	15,5	124,5 = 130,0		38,0 40,0	39,0 = 104,0
3.Std. 160,0 120,0	140,0	14,0 15,0	14,5	125,5 = 131,0		36,0 35,0	35,5 = 97,0
4.Std. 130,0 120,0	125,0	16,4 15,0	15,7	109,3 = 112,0		36,0 34,0	35,0 = 96,0

19.

nü. 145,0 155,0	150,0	16,2 17,0	16,6	133,4 = 140,0		42,0 44,0	43,0 = 112,0
1.Std. 170,0 158,0	164,0	16,4 17,2	16,8	147,2 = 155,0		38,0 39,0	38,5 = 103,0
2.Std. 163,0 175,0	169,0	20,0 20,0	20,0	149,0 = 159,0		45,0 47,0	46,0 = 117,0
3.Std. 160,0 170,0	165,0	18,2 18,0	18,1	146,9 = 155,0		46,0 48,0	47,0 = 118,5
4.Std. 174,0 180,0	177,0	16,4 17,0	16,7	160,3 = 170,0		45,0 44,0	44,5 = 114,0

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		20. Inhibitor %		defib. Plasma nach 30' Antithrombin %	
nü.							
105,0"	104,5"	17,0"	16,4"	88,1" = 90,0	27,0"	29,0" = 81,0	
104,0		15,8			31,0		
1.Std.							
121,0	110,5	14,5	15,2	95,3 = 97,0	30,5	29,7 = 83,0	
100,0		16,0			29,0		
2.Std.							
95,0	95,2	14,5	14,7	80,5 = 80,0	27,2	27,3 = 76,5	
95,5		15,0			27,5		
3.Std.							
121,5	116,2	14,4	15,2	101,0 = 102,0	29,7	29,3 = 82,0	
111,0		16,0			29,0		
4.Std.							
144,0	117,0	15,2	15,8	101,2 = 102,0	28,2	28,2 = 79,0	
90,0		16,5			28,3		

nü.				21.			
125,0	121,5	18,0	16,5	105,0 = 107,0	29,0	28,5 = 80,0	
118,0		15,0			28,0		
1.Std.							
123,0	118,0	16,0	16,7	101,3 = 102,0	33,5	32,8 = 90,5	
113,0		17,5			32,2		
2.Std.							
121,0	129,5	16,6	16,8	102,7 = 103,0	29,8	29,9 = 84,0	
132,0		17,0			30,0		
3.Std.							
138,0	136,5	17,2	16,2	120,3 = 124,0	33,8	34,5 = 94,5	
135,0		15,3			35,2		
4.Std.							
95,5	105,0	16,0	15,9	89,1 = 91,0	39,0	36,4 = 99,0	
115,0		15,8			33,8		

nü.				22.			
185,0	187,5	21,0	20,5	167,0 = 178,0	42,0	40,5 = 107,0	
190,0		20,0			39,0		
1.Std.							
145,0	147,5	22,0	22,0	125,5 = 131,0	44,0	40,0 = 106,0	
150,0		22,0			36,0		
2.Std.							
180,0	172,5	22,0	21,7	150,3 = 159,0	37,0	39,0 = 104,0	
165,0		21,4			41,0		
3.Std.							
160,0	170,0	19,2	19,1	150,9 = 160,0	38,0	39,0 = 104,0	
180,0		19,0			40,0		
4.Std.							
188,0	189,0	22,0	21,0	169,0 = 180,0	39,0	42,0 = 111,0	
190,0		20,0			45,0		

23.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %		defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü. 100,0" 123,0	111,5"	16,0" 16,0	16,0"	95,5" = 97,0		45,0" 40,0	42,5" = 110,5
1.Std. 95,0 125,0	110,0	18,0 18,0	18,0	92,5 = 93,0		43,0 42,0	42,5 = 110,5
2.Std. 140,0 126,0	133,0	16,8 19,0	17,9	115,1 = 118,0		45,0 45,0	45,0 = 115,0
3.Std. 150,0 165,0	157,5	16,4 18,0	17,2	140,3 = 148,0		43,0 45,0	44,0 = 113,5
4.Std. 136,0 137,0	136,5	19,0 18,0	18,5	118,0 = 122,0		46,0 45,0	45,5 = 115,8

24.

nü. 115,0 130,0	122,5	15,0 15,0	15,0	107,5 = 110,0		32,0 31,0	31,5 = 87,5
1.Std. 110,0 110,0	110,0	15,8 14,8	15,3	94,7 = 97,0		33,0 34,0	33,5 = 92,5
2.Std. 120,0 110,0	115,0	14,4 17,2	15,8	99,2 = 101,0		38,0 38,0	38,0 = 102,0
3.Std. 120,0 124,0	122,0	16,0 15,8	15,9	106,1 = 108,0		33,0 35,0	34,0 = 94,0
4.Std. 125,0 150,0	137,5	16,2 16,6	16,4	120,9 = 126,0		35,0 35,0	35,0 = 96,0

25.

nü. 125,0 130,0	127,5	18,0 19,0	18,5	109,0 = 112,0		42,0 40,0	41,0 = 108,0
1.Std. 132,0 145,0	138,5	17,0 16,0	16,5	122,5 = 127,0		37,0 38,0	37,5 = 101,0
2.Std. 150,0 130,0	140,0	16,0 18,0	17,0	123,0 = 127,0		37,0 39,0	38,0 = 102,0
3.Std. 150,0 160,0	155,0	16,0 16,0	16,0	139,0 = 145,0		40,0 36,0	38,0 = 102,0
4.Std. 150,0 140,0	145,0	18,0 17,0	17,5	127,5 = 131,0		45,0 43,0	44,0 = 113,5

26.

nativ Plasma nach 9'	defib. Plasma nach 9'	Inhibitor %	defib. Plasma nach 30'	Antithrombin %
nü. 180,0" 180,0" 18,0"		162,0"=172,0	48,0" 45,0	46,5"=117,5
1.Std. 165,0 175,0	170,0 17,2 18,0	17,6 152,4 =162,0	46,0 50,0	48,0 =120,0
2.Std. 135,0 150,0	142,5 18,2 16,0	17,1 125,4 =130,0	45,0 34,0	44,0 =113,5
3.Std. 185,0 170,0	177,5 16,8 16,8	160,7 =171,0	46,0 55,0	50,5 =125,0
4.Std. 190,0 186,0	179,5 19,0 19,0	160,5 =170,0	48,0 60,0	54,0 =129,0

27.

nü. 135,0 128,0	131,5 18,0 16,0	17,0 114,5 =118,0	29,0 32,0	30,5 = 85,0
1.Std. 132,0 165,0	148,5 18,0 15,0	16,5 132,0 =138,0	31,0 33,0	32,0 = 89,0
2.Std. 116,0 135,0	125,5 16,0 15,2	15,6 119,9 =124,0	34,0 31,0	32,5 = 90,0
3.Std. 126,0 112,0	119,0 15,0 15,0	15,0 104,0 =107,0	31,0 33,0	32,0 = 89,0
4.Std. 155,0 160,0	157,5 15,0 16,6	15,8 111,7 =116,0	27,0 28,0	27,5 = 77,0

28.

nü. 85,0 90,0	87,5 12,0 14,0	13,0 74,5 = 75,0	27,0 23,8	25,4 = 71,5
1.Std. 88,0 90,0	89,0 14,0 13,0	13,5 75,5 = 75,0	28,0 16,0	27,0 = 75,8
2.Std. 82,0 81,0	81,5 14,0 15,0	14,5 67,0 = 66,0	25,0 24,0	24,5 = 68,0
3.Std. 111,0 81,0	96,0 15,0 15,0	15,0 81,0 = 82,0	29,0 26,0	27,5 = 77,0
4.Std. 75,0 72,0	73,5 14,0 14,6	14,3 59,2 = 57,0	28,0 27,4	27,7 = 77,5

29.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'			defib. Plasma nach 30'	
nü.				Inhibitor %		Antithrombin %
140,0"	160,0"	16,0"	16,0"	144,0"=152,0	32,0"	32,1"= 89,0
180,0		16,0			32,2	
1.Std.						
170,0	161,5	15,0	15,0	146,5 =157,0	34,0	33,1 = 91,0
153,0					32,2	
2.Std.						
150,0	160,0	16,2	16,1	143,9 =152,0	34,0	34,0 = 94,0
170,0		16,0			34,0	
3.Std.						
132,0	128,5	15,0	15,2	113,3 =117,0	30,0	30,0 = 84,0
125,0		15,4			30,0	
4.Std.						
142,0	131,0	16,2	15,2	115,8 =119,0	34,0	31,0 = 86,5
120,0		14,2			28,0	

30.

nü.						
105,0	105,0	16,2	16,2	88,8 = 90,0	38,0	38,0 =102,0
105,0						
1.Std.						
100,0	115,0	14,2	15,8	99,2 =101,0	34,0	34,0 = 94,0
130,0		16,4			34,0	
2.Std.						
95,0	105,0	18,0	17,5	87,5 = 87,0	37,0	37,0 =100,0
115,0		17,0			37,0	
3.Std.						
120,0	122,5	18,0	17,7	104,8 =106,0	34,0	35,0 = 97,0
125,0		17,4			37,0	
4.Std.						
110,0	117,5	16,8	16,6	110,9 =113,0	35,0	36,5 = 99,0
125,0		16,4			38,0	

Leerversuche

1.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %
sofort				
133,0"	139,0	16,0"	16,0	123,0" = 128,0 %
145,0		16,0		
4 Std.				
154,0"	148,0	17,2"	16,9	131,1 = 136,9
142,0		16,6		

2.

sofort				
116,0	115,5	16,0	15,5	100,0 = 102,0
115,0		15,0		
4 Std.				
105,0	107,5	14,0	13,5	95,0 = 96,0
110,0		13,0		

3.

sofort				
50,0		13,0	14,0	32,7 = 28,0
45,0	46,7	15,0		
52,0				
40,0				
Std.				
42,0	43,5	12,0	11,0	32,5 = 28,0
45,0		10,0		

4.

sofort				
123,0	120,0	15,0	14,5	105,5 = 107,0
117,0		14,0		
4 Std.				
125,0	126,0	16,0	17,5	108,5 = 111,0
127,0		19,0		

5.

sofort				
120,0	122,5	17,0	18,0	103,5 = 104,0
125,0		19,0		
4 Std.				
105,0	117,5	19,0	19,5	98,0 = 100,0
130,0		20,0		

6.

nativ Plasma nach 9'		defib. Plasma nach 9'		Inhibitor %
sofort				
165,0"	160,0"	16,0"	15,0"	145,0" = 155,0%
155,0		14,0		
4 Std.				
170,0	175,0	16,0	16,5	158,5 = 168,0
180,0		17,0		

7.

sofort				
156,0	153,0	15,0	15,0	138,0 = 145,0
150,0		15,0		
4 Std.				
120,0	128,0	17,0	17,5	110,5 = 113,0
136,0		18,0		

8.

sofort				
124,0	122,0	15,0	14,5	107,0 = 110,0
120,0		14,0		
4 Std.				
135,0	131,0	15,0	15,8	115,2 = 119,0
127,0		16,6		

9.

sofort				
110,0	109,0	12,0	13,5	95,5 = 97,0
109,0		15,0		
4 Std.				
108,0	105,0	16,0	14,5	90,5 = 92,0
102,0		13,0		

10 .

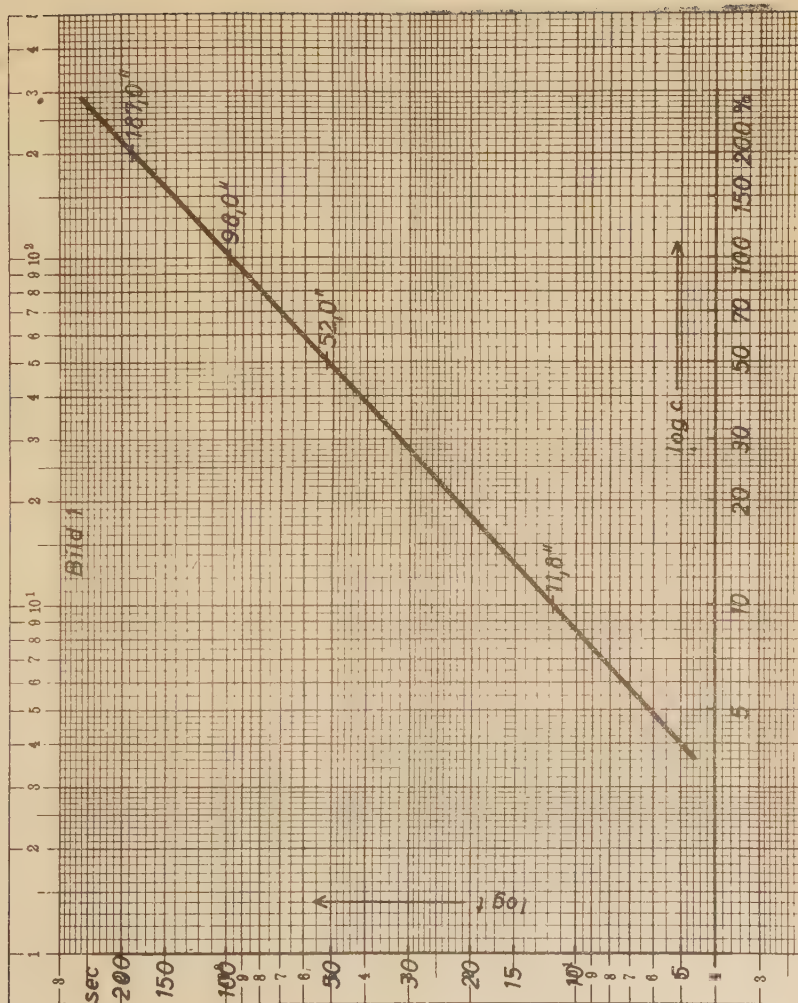
sofort				
122,0	121,0	18,0	17,5	103,5 = 104,0
120,0		17,0		
4 Std.				
126,0	132,0	17,0	16,5	115,5 = 119,0
138,0		16,0		

Inhibitormittelwert sofort = 108,0 %

Inhibitormittelwert n.4 Std.= 108,2 %

Graphische Darstellungen

- Bild 1 : Standardkurve der Thrombininhibitorbestimmung
- " 2 : Standardkurve der Antithrombinbestimmung
- " 3 : Graphische Darstellung der Thrombininhibitormeßwerte nach Belastung mit 125 g Butter in 15 Fällen
- " 4 : Graphische Darstellung der Thrombininhibitormeßwerte nach Belastung mit 80 cm³ Olivenöl in 30 Fällen
- " 5 : Graphische Darstellung der Verteilung der größten + und - Abweichungen vom Nüchternwert innerhalb der 4-stünd. Beobachtungszeit in 45 Fällen



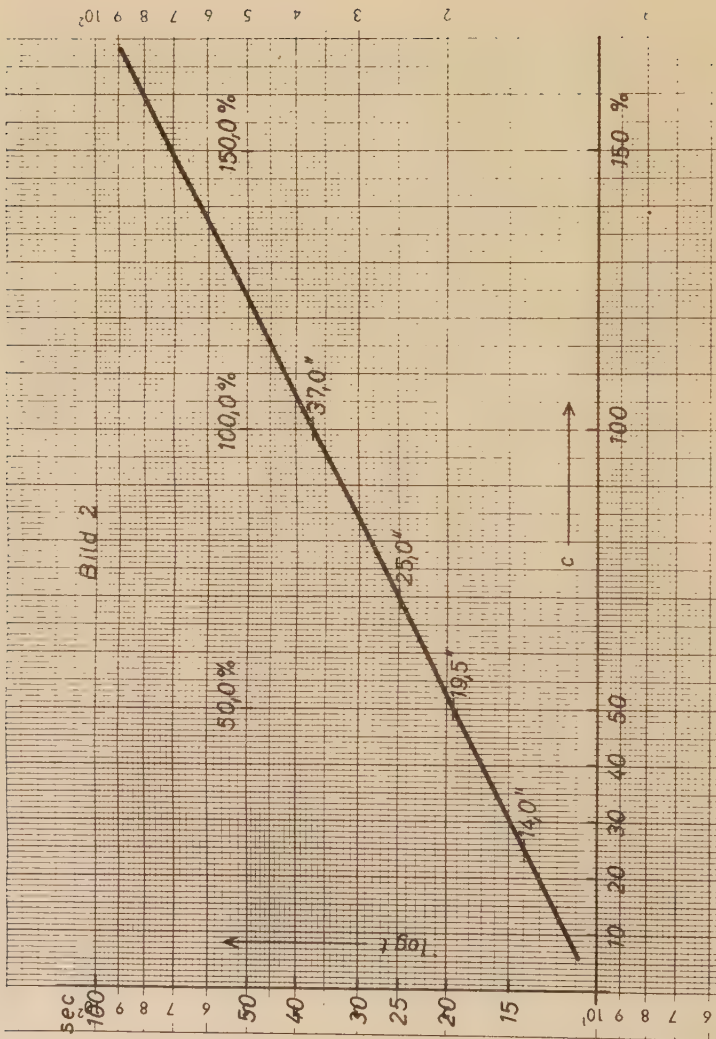
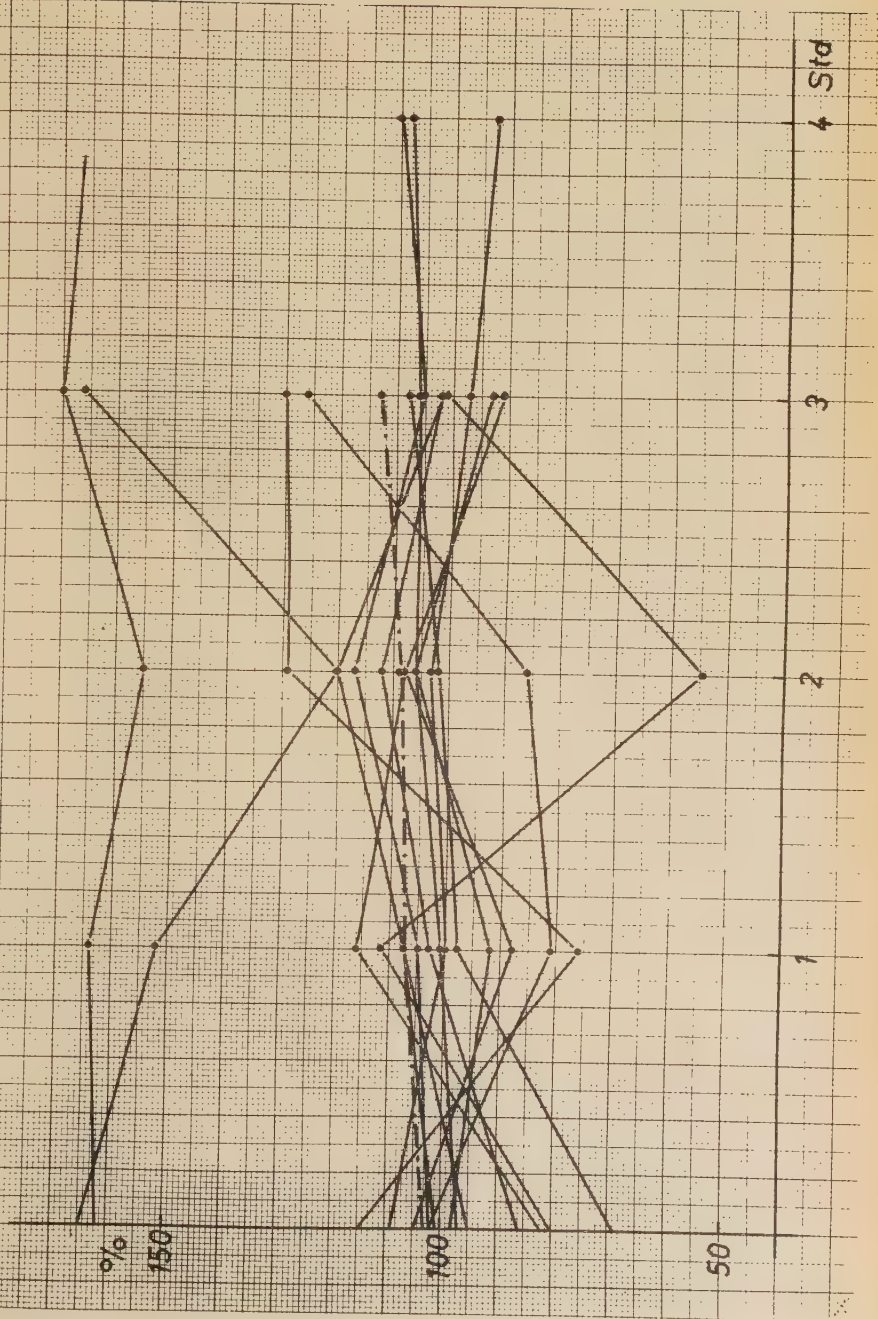
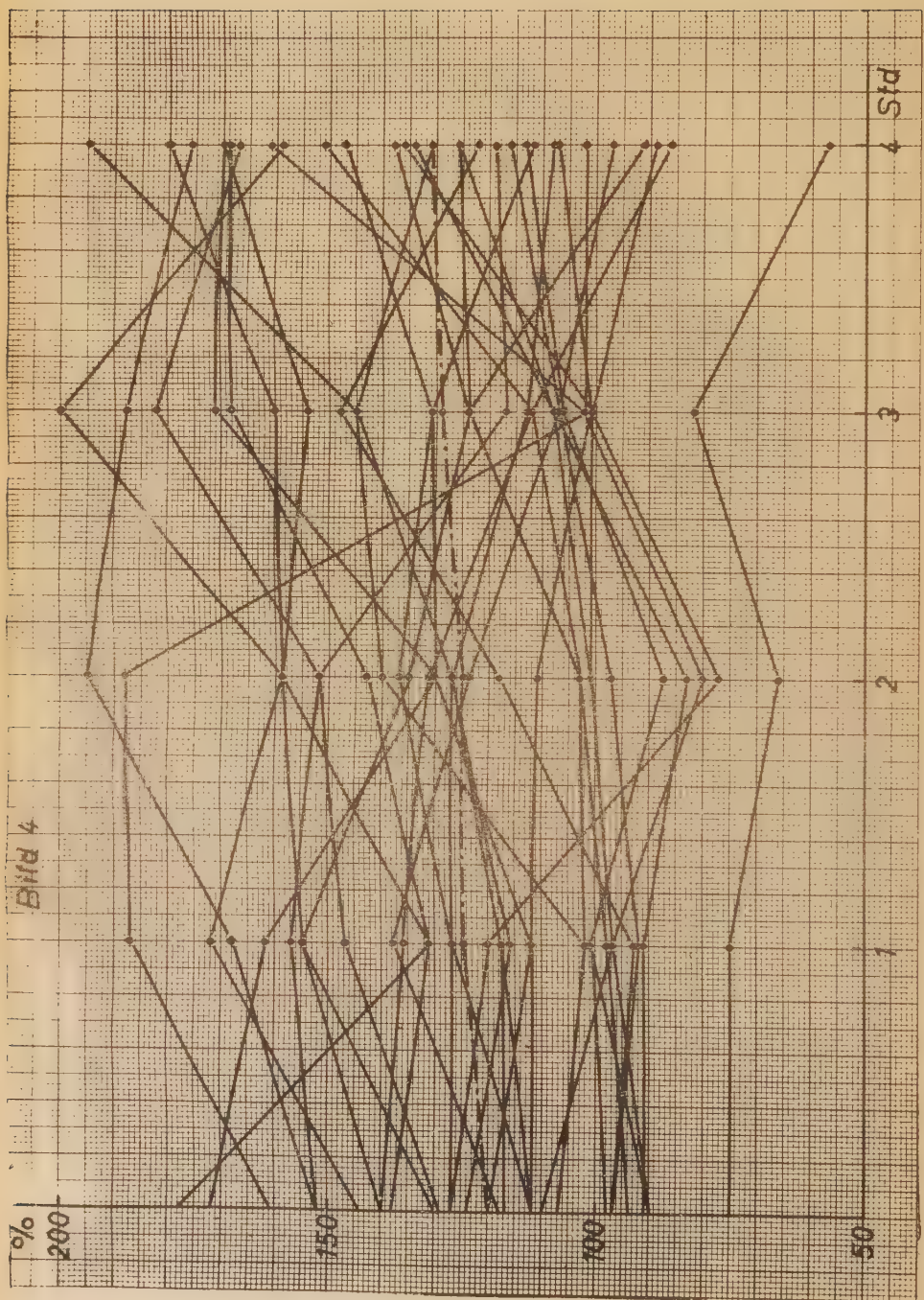
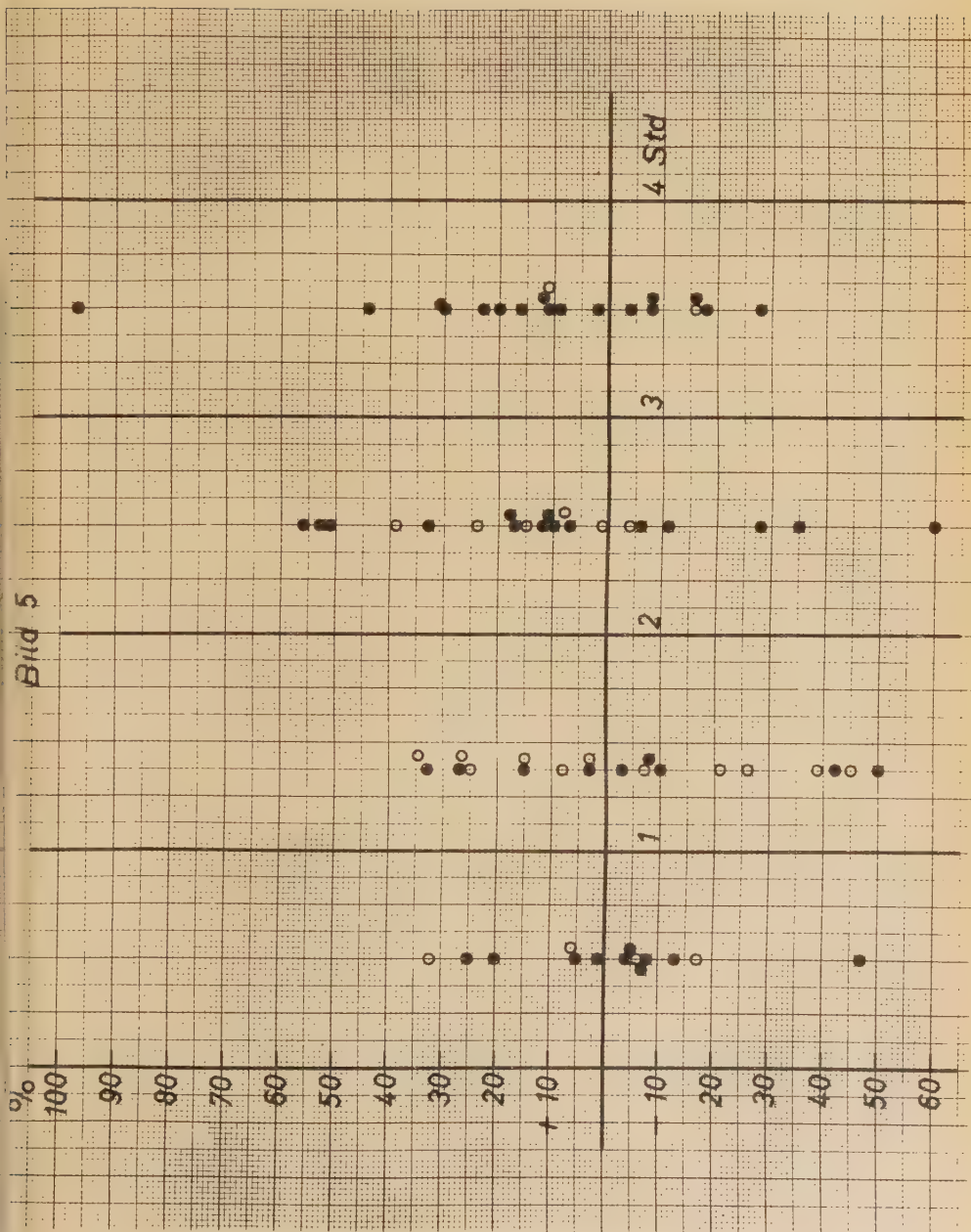


Bild 3







L e b e n s l a u f

Am 18.2.1921 wurde ich, Brunhilde, Katharina, Rotraut Schmidt als Tochter des Landwirts Friedrich Schmidt in Myrthenhof Kr.Insterburg geboren. In Königsberg (Pr.) besuchte ich die Vorschule und Oberschule für Mädchen (Körte-Lyceum). Nach dem Abitur, Arbeitsdienst, Krankenpflegedienst immatrikulierte ich an der Albertus-Universität in Königsberg i.Pr. und begann mit dem Studium der Medizin. Dieses mußte durch die allgemeine Kriegslage nach dem Sommersemester 1944 unterbrochen werden. Im Sommersemester 1946 konnte ich mein Studium fortsetzen, das ich im Februar 1951 mit dem Staatsexamen in Erlangen abschloß. Meine Pflichtassistentenzeit verbrachte ich in der Medizinischen Universitätsklinik und in der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Erlangen. Anschließend arbeitete ich bis jetzt wiederum an der hiesigen Medizinischen Universitätsklinik als Volontär.

